

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

US 5945527



(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/20		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/29060
(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. September 1996 (26.09.96)			
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01019		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 9. März 1996 (09.03.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 09 806.4 21. März 1995 (21.03.95) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 11, D-68199 Mannheim (DE). RIEGER, Jens [DE/DE]; Badgasse 23, D-67069 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SANNER, Axel [DE/DE]; Lorscher Ring 2c, D-67227 Frankenthal (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(54) Title: LONG-SHELF-LIFE MEDICAMENTS			
(54) Bezeichnung: LAGERSTABILE ARZNEIFORMEN			
(57) Abstract			
Solid medicaments obtainable by the extrusion of a melt, containing a mixture of homo and/or copolymers of N-vinyl pyrrolidone and degraded starches besides one or more active agents.			
(57) Zusammenfassung			
Feste Arzneiformen, erhältlich durch Extrusion einer Schmelze, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen eine Mischung aus Homo- und/oder Copolymeren des N-Vinylpyrrolidons und abgebaute Stärken.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Lagerstabile Arzneiformen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft feste Arzneiformen, erhältlich durch Extrusion einer lösungsmittelfreien Schmelze, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen eine Mischung aus

- 10 a) 10 bis 99 Gew.-% eines oder mehrerer wasserlöslicher, thermoplastisch verarbeitbarer Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons,
- b) 1 bis 90 Gew.-% abgebaute Stärken, und
- 15 c) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Pharmahilfsstoffe,

und anschließender Formgebung.

20

Die Herstellung fester Arzneiformen durch Extrusion einer Schmelze, enthaltend neben dem Wirkstoff Polymerisate auf Basis von N-Vinylpyrrolidon, mit anschließender Formgebung ist beispielsweise aus der EP-B 240 904 bekannt.

25

In der WO 93/10758 werden Retard-Arzneiformen auf Basis einer amorphen Kohlenhydratglasmatrix beschrieben, die als Mittel zur Rekristallisation Polyvinylpyrrolidon oder Maltodextrine enthalten. Zur Herstellung der Matrix werden wäßrige Lösungen der Ma-

- 30 trixkomponenten solange erhitzt bis viskose Mischungen erhalten werden, in die der Wirkstoff durch Kneten eingearbeitet wird, worauf die wirkstoffhaltige Mischung beispielsweise durch Extrusion aufgearbeitet werden kann.

- 35 Bei der Herstellung fester Arzneiformen durch Extrusion wirkstoffhaltiger Schmelzen besteht eine grundsätzliche Schwierigkeit darin, daß die zur Matrixbildung verwendeten Polymere einerseits eine ausreichende thermoplastische Verarbeitbarkeit aufweisen müssen, andererseits aber in der fertigen Arzneiform auch bei
- 40 längerer Lagerung formstabil bleiben. Eine gute thermoplastische Verarbeitbarkeit ist aber vor allem bei solchen Polymeren gegeben, die entweder relativ niedrige Molekulargewichte und damit relativ niedrige Glasübergangstemperaturen aufweisen und/oder weichmachende Monomere wie beispielsweise Vinylacetat enthalten,
- 45 d.h. gerade diese Polymeren erzeugen bei Verarbeitung zu festen Arzneiformen das unerwünschte Phänomen des "kalten Flusses".

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, lagerstabile feste Arzneiformen zu finden, die auf einfache Weise durch Extrusion wirkstoffhaltiger Schmelzen und anschließender Formgebung erhältlich sind.

5

Demgemäß wurden die eingangs definierte Arzneiformen gefunden.

Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise:

- 10 Betamethason, Thioctsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Silymarin, Dihydroergotamin, Buflomedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-Acetyldigoxim, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitriptylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin, Methylprednisolon, Clonidin,
- 15 Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovirmononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propanolol, Minocyclin, Nicergolin, Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Bezafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepan, Bencyclan, Dexapanthenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxymethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin,
- 25 Ranitidin, Biperiden, Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam, Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol, Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydromorphon, Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxyprogesteron, Flecainid, Mg-Pyridoxal-5-phosphatglutaminat, Hymechromon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinna-
- 30 rizin, Diazepam, Ketoprofen, Flupentixol, Molsidomin, Glibornurid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dihydrocodein, Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin, Baclofen, Carboxymethylcystein, Thioridacin, Betahistin, L-Tryptophan, Myr-
- 35 tol, Bromelaine, Prenylamin, Salazosulfa pyridin, Astemizol, Sulpirid, Benserazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin, Ketoconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemfibrocil, Rifampicin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadin, Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin,
- 40 Tiaprofensäure, Amesziniummetilsulfat, Mefloquin, Probuco1, Chindin, Carbamazepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin, Cyproteron, Na-Valproinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure, Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Carteolol, Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol,
- 45 Nadolol, Levomepromazin, Doxorubicin, Metofenazat, Azathioprin, Flutamid, Norfloxacin, Fendilin, Prajmaliumbitartrat, Aescin.

Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxim, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin, Chloramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinoacetat, Chlorthiazid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Dexamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofulvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethazid, Ibuprofen, Indimethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin),
10 Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin, Östradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfameter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron,
15 Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin.

Auch Vitamine lassen sich erfindungsgemäß formulieren. Dazu gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, wobei neben B1, B2, B6 und B12 sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen
20 mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothersäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inosit und α -Liponsäure. Weiterhin Vitamine der C-Gruppe, D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe.

25 Ganz besonders bevorzugte Wirkstoffe sind erfindungsgemäß Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Phenazon, Flurbiprofen, Captopril, Nifedipin, Acetylcystein, Naftidrofuryl, Verapamil und Furosemid.

30 Es können auch Kombinationen von Wirkstoffen verwendet werden.

Die Wirkstoffmenge, bezogen auf die feste Arzneiform, kann je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variiert werden. So kann der Wirkstoffanteil im Bereich von
35 0,1 bis 90, vorzugsweise 0,5 bis 60 Gew.-% liegen.

Neben den Wirkstoffen enthalten die erfindungsgemäßen Arzneiformen als matrixbildende Substanzen,

40 a) 10 - 99, vorzugsweise 40 - 95 Gew.-% eines oder mehrerer wasserlöslicher thermoplastisch verarbeitbaren Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons,

45 b) 1 - 90, vorzugsweise 5 - 60 Gew.-% einer abgebauten Stärke, und

- c) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe,

wobei die Mengenangaben sich auf die Summe der Mengen a), b) und 5 gegebenenfalls c) beziehen.

- Als Komponenten a) kommen wasserlösliche thermoplastisch verarbeitbare Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons oder Gemische solcher Polymeren in Betracht. Die Polymeren weisen üblicherweise Glasübergangstemperaturen im Bereich von 80 bis 190, bevorzugt 90 bis 175°C auf. Geeignete Homopolymere sind beispielsweise Polymere mit K-Werten nach Fikentscher im Bereich von 10 bis 30. Geeignete Copolymere können als Comonomere ungesättigte Carbonsäuren, z.B. Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure, Itaconsäure, sowie deren Ester mit Alkoholen mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, ferner Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylacrylat und -methacrylat, (Meth)acrylamid, die Anhydride und Halbester der Maleinsäure und Itaconsäure (wobei der Halbester vorzugsweise erst nach der Polymerisation gebildet wird), N-Vinylcaprolactam und Vinylpropionat, enthalten.

- Bevorzugte Comonomere sind Acrylsäure und, besonders bevorzugt, Vinylacetat. Die Comonomere können in Mengen von 20 bis zu 70 Gew.-% enthalten sein. Die Herstellung der polymeren Komponenten a) ist allgemein bekannt.

Als Komponenten b) werden erfindungsgemäß wasserlösliche abgebaute Stärken (Dextrine) verwendet.

- Solche Dextrine sind handelsüblich und in einfacher Weise aus Stärke durch unvollständige Hydrolyse mit verdünnter Säure, durch Hitzeeinwirkung sowie durch oxidativen oder enzymatischen Abbau mit Hilfe von Amylasen zugänglich.

- Durch Hydrolyse in wäßriger Phase erhältliche Stärkeabbauprodukte eines gewichtsmittleren Molekulargewichtes von 2500 bis 25000 werden im Unterschied zu den Röstdextringen üblicherweise als verzuckerte Stärken bezeichnet und sind als solche im Handel erhältlich.

- Derartige verzuckerte Stärken sind von den Röstdextringen u.a. dadurch chemisch verschieden, daß bei einem hydrolytischen Abbau in wäßrigem Medium (üblicherweise Suspensionen oder Lösungen), der in der Regel bei Feststoffgehalten von 10 bis 30 Gew.-% sowie vorzugsweise säure- oder enzymkatalysiert vorgenommen wird, die Möglichkeit der Rekombination und Verzweigung im wesentlichen

nicht gegeben ist, was sich nicht zuletzt auch in anderen Molekulargewichtsverteilungen äußert.

Die Herstellung verzuckerter Stärken ist allgemein bekannt und u.a. in Günther Tegge, Stärke und Stärkederivate, Behr's Verlag, Hamburg 1984, S. 173 und S. 220 ff sowie in der EP-A 441 197 beschrieben. Vorzugsweise handelt es sich bei den erfindungsgemäß zu verwendenden verzuckerten Stärken um solche, deren gewichtsmittleres Molekulargewicht M_w im Bereich von 4000 bis 16000, besonders bevorzugt im Bereich von 6500 bis 13000 liegt.

Die Stärkeabbauprodukte weisen Dextroseäquivalente (DE) von 2 bis 40, vorzugsweise 2 bis 30 auf. Der DE-Wert charakterisiert das Reduktionsvermögen bezogen auf das Reduktionsvermögen von wasserfreier Dextrose und wird nach DIN 10 308, Ausgabe 5.71, des Deutschen Normenausschusses Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte, bestimmt (vgl. auch Günther Tegge, Stärke und Stärkederivate, Behr's Verlag, Hamburg 1984, S. 305).

Besonders bevorzugte Komponenten b) sind die Maltodextrine; die DE-Werte im Bereich von 3 bis 20 aufweisen und Stärkeabbauprodukte mit Kettenlängen von 4 bis 10 Anhydroglucose-Einheiten mit einem hohen Anteil an Maltose darstellen.

Als Komponenten c) eignen sich übliche Pharmahilfsmittel wie beispielsweise Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel oder Fließmittel sowie deren Mischungen.

Das Mischen der Wirkstoffe mit den matrixbildenden Komponenten a) und b) und gegebenenfalls den Komponenten c) kann vor oder nach dem Schmelzen der Polymeren erfolgen. Bevorzugt wird das Mischen im Extruder, vorzugsweise einen Zweischnellenextruder oder einem Einschnellenextruder mit Mischabteil.

35

Die Herstellung der wirkstoffhaltigen Schmelzen erfolgt im Extruder bei Temperaturen von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 150°C. Der extrudierte, noch plastische Strang wird anschließend einer kontinuierlichen Verformung unterworfen, beispielsweise gemäß dem in der EP-A 240 906 beschriebenen Verfahren durch Hindurchführen des Stranges zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenanteil, wobei die Form der Vertiefungen die Tablettenform bestimmt. Auch eine Formgebung durch Kaltabschlag kommt in Betracht.

45

Die Schmelzen sind lösungsmittelfrei, d.h. die Einsatzstoffe werden der Verarbeitung nicht in Form von Lösungen zugeführt und es werden weder Wasser noch organische Lösungsmittel zusätzlich zugesetzt.

5

Bevorzugt wird der sogenannte Heißabschlag. Dabei werden die Stränge unmittelbar nach dem Austritt aus der Düsenanordnung am Extruder durch beispielsweise rotierende Messer oder eine andere geeignete Anordnung zerkleinert, zweckmäßig in Stücke, deren

- 10 Länge etwa gleich dem Strangdurchmesser ist. Diese abgeschlagenen Schmelzteilchen kühlen im Luft- oder Gasstrom so weit ab, daß die Oberfläche vor einer Berührung mit anderen Teilchen oder einer Gefäßwand bereits klebfrei ist, andererseits die Teilchen aber noch so plastisch sind daß sie durch Zusammenstöße, z.B. mit der
- 15 Wandung eines angeschlossenen Cyclons, eine shärische Form erhalten. Man erhält so in einfacher Weise weitgehend kugel- oder linsenförmige Teilchen mit Durchmessern von 0.5 bis 4, vorzugsweise 0.8 bis 2 mm. Die bevorzugten kleineren Teilchen sind in erster Linie zum Füllen von Kapseln geeignet.

20

Gewünschtenfalls können die Arzneiformen noch mit üblichen Überzügen zur Verbesserung des Aussehens oder des Geschmacks versehen werden.

- 25 Überraschenderweise wird durch den Zusatz von abgebauten Stärken die Glasübergangstemperatur der Polymer/Stärke-Mischung synergistisch angehoben. Dies führt dazu, daß auch bei Verwendung von relativ niedermolekularen Polymeren mit entsprechend niedrigen Glasübergangstemperaturen das Phänomen des kalten Flusses verhindert wird. Zudem fördern die abgebauten Stärken auch die schnelle
- 30 Freisetzung des Wirkstoffs. Es war auch nicht zu erwarten, daß die abgebauten Stärken, die als solche nicht lösungsmittelfrei extrudiert werden können und in wäßriger Lösung keine gemeinsame Phase mit den Polymeren bilden, eine so gute Verträglichkeit mit
- 35 den lösungsmittelfreien Polymerschmelzen aufweisen und zu homogenen Mischungen führen würden.

Beispiele

- 40 Die Komponenten wurden in den unter den jeweiligen Beispielen angegebenen Mengenverhältnissen vorgemischt und in den Einzug eines Doppelschnecken-Extruders (Werner & Pfleiderer, ZSK 30) eingetragen. Die Schmelzextrusion erfolgte mit einem Produktdurchsatz von 3 bis 4 kg/h. Die Temperaturen der einzelnen Temperaturzonen
- 45 ("Schüsse") des Extruders sowie die Temperatur der beheizten Düsenleiste ist bei den Versuchen jeweils angegeben. Die Düsenleiste wies 7 Bohrungen à 1 mm Durchmesser auf. Die über die be-

heizte Extruderdüsenleiste austretenden Schmelzstränge wurden durch luftgekühlten Heißabschlag mit einem Messerwalzengranulator (4 Messer, 400-850 U/min) pelletiert.

5 Die Wirkstofffreisetzung wurde mittels der Rührflügelmethode (Paddle Methode nach USP XXI, US-Arzneibuch) gemessen. Diese in-vitro-Prüfungsmethode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Formlingen, z.B. Tabletten.

- 10 Hierzu wurden 900 ml eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von 6.8 mit einem Zusatz von 0.1 % Natriumlaurylsulfat in einem 1 L-Gefäß mit Rundboden auf 37 °C temperiert. Eine geeignete Menge an Pellets (ca. 300 mg) der Korngröße 1.25 bis 1.60 mm wurde eingewogen. Die Wirkstofffreisetzung der Pellets wurde in diesem No-
15 Change-Test nach USP XXI bei einer Paddle-Drehzahl von 100 Upm nach jeweils 10 Min. Stunden UV-spektroskopisch bestimmt.

Als Stärkeabbauprodukt wurde ein handelsübliches Maltodextrin (CPUR 1910, Firma Cerestar Deutschland GmbH) mit einem M_w von

- 20 10540-12640 und einem DE-Wert von 11-14 eingesetzt.

Das in den Beispielen 2 bis 4 eingesetzte Copolymer aus 60 Gew.-% Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat wies einen K-Wert von 30 auf.

25

Beispiel 1

Temperaturen der Extruder-Zonen (Schüsse 1-5) 20, 80, 140, 130, 130°C, Temperatur Extruder-Kopf 130 °C, Temperatur Düsenleiste

- 30 130°C

Wirkstoff	Komponente a	Komponente b
Furosemid	Polyvinylpyrrolidon	Maltodextrin
	K-Wert 17	

- 35 20 Gew.-% 70 Gew.-% 10 Gew.-%

Freisetzung nach 30 Min. 100%

Beispiel 2

40

Temperaturen der Extruder-Zonen (Schüsse 1-5) 60, 120, 120, 110, 120 °C, Temperatur Extruder-Kopf 130 °C, Temperatur Düsenleiste 120 °C

45

8

Wirkstoff	Komponente a	Komponente b
Nifedipin	Vinylpyrrolidon- Vinylacetat-Copolymer	Maltodextrin
20 Gew.-%	75 Gew.-%	5 Gew.-%

5

Freisetzung nach 30 Min. 80%.

Beispiel 3

10

Temperaturen der Extruder-Zonen (Schüsse 1-5) 60, 120, 120, 120, 130 °C, Temperatur Extruder-Kopf 130 °C, Temperatur Düsenleiste 160 °C

Wirkstoff	Komponente a	Komponente b
Ibuprofen	Vinylpyrrolidon- Vinylacetat-Copolymer	Maltodextrin
40 Gew.-%	50 Gew.-%	10 Gew.-%

20 Freisetzung nach 30 Min. 80%.

Beispiel 4

25 Temperaturen der Extruder-Zonen (Schüsse 1-5) 70, 130, 130, 140, 130 °C, Temperatur Extruder-Kopf 130 °C, Temperatur Düsenleiste 160 °C

Wirkstoff	Komponente a	Komponente b
Captopril	Vinylpyrrolidon- Vinylacetat-Copolymer	Maltodextrin
30 20 Gew.-%	65 Gew.-%	15 Gew.-%

Freisetzung nach 30 Min. 80%.

35 Beispiel 5

Es wurden die Glasübergangstemperaturen eines Polyvinylpyrrolidon mit K-Wert 17 und des Maltodextrins sowie von Mischungen der beiden Komponenten gemessen (siehe Tabelle).

40

Gemessen wurden die Glastemperaturen mit einem DSC Gerät 912 + Thermal Analyzer 990 der Fa. TA Instruments. Die Temperatur- und Enthalpiekalibrierung erfolgte in üblicher Weise. Die Probeneinwaage betrug typischerweise 13 mg. Die Proben wurden zunächst mit 45 20K/min auf 190°C aufgeheizt und dann schnell abgekühlt. Im anschließenden zweiten aufheizenden Lauf wurde die Glastemperatur (Temperatur halber Stufenhöhe der Glasstufe in der Wärmefluß-

kurve) ermittelt. Dieses Meßprogramm ermöglicht durch das Einprägen einer einheitlichen thermischen Vorgeschichte einen sinnvollen Vergleich zwischen den verschiedenen Proben. Zur Bestimmung der Glastemperatur ist es im vorliegenden Fall wesentlich, das

5 angegebene Temperaturprogramm einzuhalten. Eine Messung nach DIN 53 765 liefert irreführende Werte für die Glastemperatur, da die Proben während des Meßvorgangs thermisch geschädigt werden. Die Glastemperaturen der Mischungen wurden außerdem mit Hilfe der für Polymermischungen verwendeten Gordon-Taylor Gleichung berechnet:

10

$$T_g = (w_1 T_{g1} + k w_2 T_{g2}) / (w_1 + k w_2)$$

[M. Gordon, J.S. Taylor, Journal of Applied Chemistry USSR 2 (1952) 493; zitiert nach: H.A. Schneider, Polymer 30 (1989) 771].

15 w_1 und T_{g1} sind der Gewichtsanteil bzw. die Glastemperatur der Komponente i. k ergibt sich als Fitparameter zu 0,37. Die Differenz zwischen Meßwert und gefittetem Wert liegt im Bereich des Meßfehlers (ca. 1K).

20 Dabei stellte sich heraus, daß die jeweils gemessenen T_g -Werte höher waren als die berechneten T_g -Werte. Daraus ergibt sich, daß durch die Mischung der Komponenten a) und b) eine synergistische Anhebung der T_g erzielt werden kann (Ergebnisse siehe Tabelle).

25 Tabelle

	PVP K17	Maltodextrin-Anteil			
	100 %	25 %	50 %	75 %	100 %
30 T_g gemessen	123°C	153°C	179°C	182°C	188°C
T_g berechnet	-	138°C	156°C	172°C	-

Beispiel 6

Versuch zur Lagerstabilität:

35

Es wurde eine Formulierung nach den in Beispiel 3 angegebene Bedingungen hergestellt.

Wirstoff	Komponente a	Komponente b
40 Ibuprofen	Polyvinylpyrrolidon	Maltodextrin
20 Gew.-%	K-Wert 17	4 Gew.-%
	76 Gew.-%	

Freisetzung nach 30 Min. 96,8 %.

45

10

Eine Formulierung mit der Zusammensetzung

Wirkstoff	Komponente a
Ibuprofen	Polyvinylpyrrolidon
5 20 Gew.-%	K-Wert 17
	80 Gew.-%

zeigte nach 30 Min. 95 % Freisetzung.

- 10 Beide Formulierungen wurden aus der Schmelze zu Bolus-Formen verarbeitet und die Freisetzung nach USP XXI bestimmt.

Die Formen wurden bei 50°C konstanter Temperatur im geschlossenen Gefäß für 4 Wochen eingelagert.

15

Anschließend zeigte nur die Formulierung mit Maltodextrin keine Veränderungen in ihrer Beschaffenheit, während die Formulierung ohne Maltodextrin stark klebte, zum Teil verlaufen war oder die Bolus-Formen deformiert waren.

20

25

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Feste Arzneiformen, erhältlich durch Extrusion einer lösungs-
mittelfreien Schmelze, enthaltend neben einem oder mehreren
Wirkstoffen eine Mischung aus
- a) 10 bis 99 Gew.-% eines oder mehrerer wasserlöslicher,
thermoplastisch verarbeitbarer Homo- oder Copolymere des
N-Vinylpyrrolidons,
- b) 1 bis 90 Gew.-% abgebaute Stärken, und
- c) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Pharma-
hilfsstoffe,
- und anschließender Formgebung.
2. Arzneiformen nach Anspruch 1, enthaltend als Komponenten b)
Maltodextrine.
3. Arzneiformen nach Anspruch 1 oder 2, mit einem Wirkstoff-
anteil von 0,1 bis 90 Gew.-%.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter- national Application No
PC1/EP 96/01019A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 481 968 (BIOTRACK INC.) 22 April 1992 see claims 1,3,9 see page 6, line 48 - page 7, line 31 -----	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 1996

Date of mailing of the international search report

22.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/01019

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-481968	22-04-92	US-A- 4712460	15-12-87
		AU-B- 585668	22-06-89
		AU-B- 6512186	21-05-87
		CA-A- 1281649	19-03-91
		DE-A- 3686556	01-10-92
		EP-A- 0224335	03-06-87
		JP-C- 1702625	14-10-92
		JP-B- 3065181	09-10-91
		JP-A- 62167568	23-07-87
		JP-C- 1871578	06-09-94
		JP-A- 5220203	31-08-93
		US-A- 4797283	10-01-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01019

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 481 968 (BIOTRACK INC.) 22.April 1992 siehe Ansprüche 1,3,9 siehe Seite 6, Zeile 48 - Seite 7, Zeile 31 -----	1-3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* 'Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12.August 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22.08.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patendaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01019

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-481968	22-04-92	US-A- 4712460	15-12-87
		AU-B- 585668	22-06-89
		AU-B- 6512186	21-05-87
		CA-A- 1281649	19-03-91
		DE-A- 3686556	01-10-92
		EP-A- 0224335	03-06-87
		JP-C- 1702625	14-10-92
		JP-B- 3065181	09-10-91
		JP-A- 62167568	23-07-87
		JP-C- 1871578	06-09-94
		JP-A- 5220203	31-08-93
		US-A- 4797283	10-01-89

THIS PAGE BLANK (USPTO).